



Title	Bevacizumab changes vascular structure and modulates the expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas
Author(s)	岡本, 沙織
Journal	2016
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/31569">http://hdl.handle.net/10470/31569</a>

## 主論文の要約

Bevacizumab changes vascular structure and expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas (再発悪性神経膠腫におけるベバシツマブ投与後の形態および血管新生因子発現の変化)

東京女子医科大学大学院 先端工学外科学分野  
(指導：村垣善浩教授)  
岡本 沙織

Brain Tumor Pathology (accepted on 05-01-2016. DOI: 10.1007/s10014-016-0248-6)

### 【目的】

悪性神経膠腫では、腫瘍新生血管の形態と Vascular endothelial growth factor (VEGF) 産生能が悪性度に相関する。近年、悪性神経膠腫に対して、抗 VEGF モノクローナル抗体である bevacizumab (BV) を使用する症例が増加している。一方で、BV 投与後の病理組織像の変化については詳細な検討は行われていない。BV 投与前後の腫瘍組織の形態学的変化をもとに、BV 投与後再増大の機序を明らかにすることが本研究の目的である。

### 【対象および方法】

当院で BV 投与後に腫瘍再増大により死亡し剖検が行われた 4 症例(神経膠芽腫 3 例、低悪性度神経膠腫からの悪性転化 1 例)を対象とした。初回手術時と、放射線治療と BV 含めた化学療法施行後に再発し剖検を行った時の腫瘍組織を HE 染色および免疫組織化学染色した。免疫染色では CD31、 $\alpha$  smooth muscle actin( $\alpha$  SMA)、VEGF-A、VEGFR-1(Flt-1)、Basic fibroblast growth factor (bFGF)、Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) の発現を評価した。

### 【結果】

初回手術時(BV 投与前)と比較して、剖検時(BV 投与後)では腫瘍血管での内皮細胞の増殖が抑制されていたが、 $\alpha$  SMA 陽性の周皮細胞の増殖が顕著にみられ

た。血管内腔は比較的開存性が保たれており、血管密度に差はみられなかった。

血管新生関連因子に関しては、剖検時で腫瘍細胞での VEGFR-1 および bFGF の発現上昇がみられた。

### 【考察】

悪性腫瘍における治療耐性獲得機序については、ある血管新生経路の遮断により代替経路が活性化されてくることや、VEGF 経路遮断により萎縮した血管は周皮細胞で覆われることで生存可能になることが示されている。本研究では、BV 投与前後の腫瘍病理像を比較することで、BV の VEGF 抑制効果が投与終了後にも保持されること、しかし一方で VEGF receptor のみならず、他の血管新生因子を up-regulate し、血管形態の変化を伴って急速な腫瘍増大を引き起こすことが示唆された。なお、BV 非投与剖検例では、前述の特徴的な形態変化は認められなかった。臨床的には BV 投与後 3 か月程度で再発し、腫瘍の急速な増大により死亡する例が多く、病理組織像でみられた変化はこのような臨床経過を裏付ける所見のひとつと考えられる。また、BV 投与後では血管内皮細胞は抑制され、周皮細胞の増殖が血管リモデリングおよび腫瘍進展に重要な役割を担っていると考えられた。

### 【結語】

悪性神経膠腫において、BV 治療後の再増大時には VEGF 以外の血管新生経路が up-regulate され、血管周皮細胞増殖を主体とした血管リモデリングにより腫瘍進展が促されることが示唆された。